Lane Medical Library

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Heidelberg.
(Direktor: Prof. Dr. Alexander Schmincke.)

Der augenblickliche Stand der Amyloidfrage mit einem eigenen Fall von seltener Lokalisation des Amyloids in der Lunge.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Ruprecht-Karls-Universität zu Heidelberg

vorgelegt von

Hans Walter Drüner

aus Quierschied-Saar.

Heidelberg 1934.

Buchdruckerei Thiele, Gütersloh i. Westf.

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Heidelberg.
(Direktor: Prof. Dr. Alexander Schmincke.)

Der augenblickliche Stand der Amyloidfrage mit einem eigenen Fall von seltener Lokalisation des Amyloids in der Lunge.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Ruprecht-Karls-Universität zu Heidelberg

vorgelegt von

Hans Walter Drüner
aus Quierschied-Saar.

Heidelberg 1934.

Buchdruckerei Thiele, Gütersloh i. Westf.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Heidelberg.

Der Referent: Prof. Dr. Schmincke

Der Dekan: Prof. Dr. C. Schneider

1936

Meinen lieben Eltern zugeeignet.

Der augenblickliche Stand der Amyloidfrage mit einem eigenen Fall von seltener Lokalisation des Amyloids in der Lunge.

Die amyloide Entartung gehört mit zu den am meisten bearbeiteten Kapiteln der allgemeinen Pathologie. Das dürfte zunächst mit der relativen Häufigkeit, mit der das Krankheitsbild der allgemeinen Amyloidose zur Beobachtung kommt, zusammenhängen, hat aber auch sicher darin seinen tieferen Grund, daß die Pathogenese, vor allem der Bedingungskomplex der Ablagerung der in ihrem Chemismus besonderen und noch ungeklärten Substanz immer wieder der Forschung neue Fragen stellt. Mir bot sich Gelegenheit, an der Hand einer relativ selteneren Lokalisation der amyloiden Entartung in der Lunge, mich in die noch offenen Fragen des Amyloidproblems einzuarbeiten, und ich folge einer Anregung von Prof. Dr. Schmincke, den Stand der Fragen, wie er sich auf Grund der neuen Forschung zur Zeit, darstellt, wiederzugeben.

Die Forschungen über die eigenartige und bis heute noch nicht vollständig geklärte Erscheinung der amyloiden Entartung geht schon auf die Anfänge der Pathologie und speziell der Zellularpathologie zurück. Als erster befaßte sich eingehend damit Rudolf Virchow, dessen grundlegende Feststellungen heute im großen und ganzen noch Gültigkeit haben. Wir verstehen seit ihm unter Amyloid eine Substanz, die sich durch gewisse färberisch-chemische und optische Eigenschaften auszeichnet und in vielem an hyaline Entartungen erinnert, sich aber von diesen doch durch bestimmte chemische Eigenschaften, vor allem durch spezielle Farbreaktionen unterscheidet, über die weiter unten zu berichten sein wird. Seinen Namen verdankt das Amyloid der Jod-Schwefelsäurereaktion, durch die sich die Substanz blau färbt, was Virchow dazu brachte, dieselbe mit sich mit Jod ebenfalls blau färbenden Kohlehydraten in Beziehung zu bringen. Das Amyloid hat aber mit der pflanzlichen Stärke, wie bald Friedreich, Kékulé und C. Schmidt zeigten, nichts gemein, und heute wissen wir mit Bestimmtheit, daß es sich dabei um einen schwer löslichen Eiweißkörper handelt, der chemisch dem Globulin nahesteht. (Hansen, Eppinger, Schmiedeberg). Das Amyloid wird in Schollen, vornehmlich zwischen den Gewebsbestandteilen, an den Zellgrenzen, in den Interzellularräumen und in den Wandungen und der Umgebung der kleineren Gefäße ablagert und erscheint als homogene Substanz, die bei

stärkerem Befallensein der Organe schon am ungefärbten Präparat zu erkennen ist. Makroskopisch zeigen die davon befallenen Organe größeres Volumen, erhöhte Konsistenz und ein typisch anämisch-glasiges Aussehen. Die am häufigsten befallenen Organe sind die Organe der Bauchhöhle, Milz, Leber, Nieren, Nebennieren und Darmschleimhaut, aber auch in fast allen übrigen Organen wurde, wenn auch nur in mikroskopischer Menge, Amyloid gefunden.

Die allgemeine Amyloiderkrankung, die Amyloidose tritt in den seltensten Fällen allein auf, sondern wurde von jeher gleichzeitig mit anderen oder als Folge anderer Krankheiten beobachtet. Meist findet man sie infolge chronischer Eiterungen und langwieriger, zu Einschmelzung neigender tuberkulöser Prozesse. Als Ursache wurden weiter Malaria, Dysenterie, Lymphogranulomatose, chronische Gonorrhoe und die verschiedenen Erkrankungsprozesse bei der Syphilis angegeben. Auch bei Karzinomen und anderen Geschwülsten wurde Amyloidose beobachtet, besonders, wenn dieselben zur Einschmelzung neigten. Allgemein kann man sagen, daß all diese Krankheiten zu Stoffwechselstörungen führen, die dann als die Ursache der Amyloidose anzusehen sind. Die Erkenntnis, daß das Amyloid stets als Folge einer anderen Erkrankung auftritt, ist schon ziemlich alt. Wichmann schreibt 1893, es müsse sich eine allen diesen Krankheiten gemeinsame Ursache finden lassen, welche geeignet sein könnte, die Amyloidose hervorzurufen. Recklinghausen nimmt schon ein Agens an, welches aus dem lokalen Krankheitsherde dem Blut zugeführt und dann von gewissen Gewebs- und Zellarten fixiert wird. Wichmann stellt für diese Krankheiten gemeinsam fest, daß sie alle zu Kachexie und herabgesetztem Stoffwechsel führen. Allgemein nahm man damals noch an, daß Amyloid durch direkte Degeneration und regressive Metamorphose der Gewebe entstehe. Andere sprachen schon von einer Infiltration der Gewebe mit einem fertigen oder noch unvollkommenen Amyloidstoff aus dem Blut. Rindfleisch sagt schon, ein Eiweißkörper der Ernährungsflüssigkeit werde auf seinem Wege durch die Leber angehalten und in fester Form ausgeschieden. Ziegler schloß schon 1875 die Transformation der Gewebe aus und sprach von einem im Blute zirkulierenden Eiweißkörper, der sich nach durch vorhergegangene Entzündung gesetzter Zirkulationsstörung mit Vorliebe an bestimmten Stellen ablagere. Wichmann kommt dann zu dem Schluß, die Amyloiderkrankung entstehe in den Organen, deren Gewebe in ihrer physiologischen Leistung durch die Krankheit bereits geschädigt und nicht mehr imstande sei, das normalerweise aus dem Blut zugeführte Eiweiß zu assimilieren; dies in die Gewebslücken infiltrierte Eiweiß bleibe liegen und erleide früher oder später eine chemische Umwandlung. Die

schädliche Wirkung dieser Amyloidmassen auf das sie umgebende Gewebe sei zunächst keine chemische, sondern eine mechanische; sie komprimiere die Gewebselemente, welche infolgedessen atrophieren.

Man suchte der Natur das Amyloids in der Folge im Wesentlichen auf drei Wege näher zu kommen. Zuerst hoffte man, durch Verfeinerung und weiteren Ausbau der färberischen Methoden zu neuen Erkenntnissen zu gelangen, denn gerade der außerordentlich wechselnde und ungleiche Ausfall der Färbungen des Amyloids ließ die verschiedensten Vermutungen über seine Beschaffenheit zu. Des weiteren nimmt die experimentelle Erzeugung des Amyloids bei Tieren einen breiten Raum ein, und gerade auch ihr verdanken wir wesentliche Erkenntnisse, weil wir bei ihr, in Ursache und Wirkung viel besser abschätzbar, den Vorgang der Entstehung des Amyloids von den ersten Anfängen bis zur vollständigen Ausbildung verfolgen können. Endlich sind es die chemischen Untersuchungen, die geeignet waren, über die Natur, die Herkunft und Beschaffenheit dieser Substanz genauere Aufklärung zu geben. Wenn die Frage nach der chemischen Zusammensetzung des Amyloids auch heute noch nicht gelöst ist, so konnten doch durch die allmähliche Verfeinerung der Metohden und Verbesserung der Technik, ebenso gefördert durch die Erkenntnisse auf anderen, verwandten Gebieten, schöne Fortschritte erzielt werden. Die Feststellung der endgültigen Zusammensetzung und Struktur dieses Eiweißkörpers stößt natürlich auf die gleichen Schwierigkeiten, vor die uns die Erforschung des Aufbaues des Körper-Eiweißes im allgemeinen heute noch stellt.

Die älteste Amyloidfärbemethode, die Jodreaktion, wurde gleichzeitig von Virchow und Meckel gefunden. Übergießt man amyloide Organe mit einer gesättigten Lugol'schen Lösung, so färbt sich die amyloide Substanz mahagonibraun, während das übrige Gewebe eine mehr gelbliche Färbung annimmt. Setzt man dann 1%ige Schwefelsäure zu, so schlägt die braune Färbung des Amyloids in blaue bis blau-grünliche Farbtöne um. Man kann diese Jod-Schwefelsäurereaktion wohl als die Kardinalreaktion auf Amyloid bezeichnen, sie hat aber den Nachteil, daß sie sowohl in Stärke, Dauer, als auch in Qualität der Färbung unzuverlässig ist, ja zuweilen erst nach einigen Tagen undeutlich oder gar nicht eintritt, manchmal sich auch andere Substanzen ähnlich färben, die gar nichts mit Amyloid zu tun haben, z. B. manche corpora amylacea.

Im Jahre 1875 wurden dann erstmalig Erfolge mit einer neuen Amyloidfärbung bekannt, die anfangs von Virchow bekämpft, sich bald durchsetzte und die uns heute unter dem Sammelnamen der Anilinreaktionen bekannt ist. Die Amyloidsubstanz zeigt eine eigentümliche Metachromasie mit einer ganzen Reihe von Anilin-

farbstoffen, die alle das Gemeinsame haben, daß sie die amyloide Substanz rubinrot, das übrige Gewebe blau färben. Diese Anilinreaktion hat gegenüber der Jod-Schwefelsäurereaktion unstreitbare Vorteile, vermochte diese aber keineswegs zu verdrängen.

Die Unterschiede im Ausfall der Färbung, besonders der Jodreaktion sind ziemlich groß, im allgemeinen konnte man feststellen, daß die Färbungen an frischem Material zuverlässiger waren als an fixiertem, obowohl auch an solchem die Farbunterschiede oft noch nach vielen Jahren deutlich waren. Diese Unbeständigkeit aber der Färbungen, vor allem auch der qualitativ verschiedene Ausfall der Farbtöne ließ die Forscher Rückschlüsse auf den Aufbau der amyloiden Substanz ziehen. Davidson schreibt so, es gebe beim Amyloid Komponenten, die solche Unterschiede bedingen.

Der verschiedene Ausfall der Reaktionen, selbst innerhalb des gleichen Körpers wurde zum Teil durch das verschiedene Alter der amyloiden Substanz erklärt, die eben in jüngerem Stadium noch nicht den vollen Grad der Ausbildung erreicht, der für einen typischen Ausfall der Reaktion notwendig ist. M. B. Schmidt rechnete mit der Möglichkeit, daß regressive Veränderungen die Farbenempfänglichkeit wieder verringern, deshalb, weil bei solchen Fällen, bei denen ohne weiteres schon an der Menge der amyloiden Substanz und an dem Grad der Degeneration des präexistenten Gewebes das Alter der amyloiden Ablagerungen zu sehen ist, zuweilen beide Reaktionen, oder nur die Jodprobe allein, abgeschwächt sind oder ganz ausbleiben. So gelang z. B. bei einem Amyloid, das auf beide Reaktionen gut ansprach, und das nur 12 Tage in die Bauchhöhle eines Meerschweinchens verpflanzt worden war, eine Prozedur, die künstliches Altern der amyloiden Substanzen bewirkt, schon nach dieser kurzen Zeit die Jodprobe fast gar nicht mehr, während allerdings die Methylviolettreaktion unverändert deutlich ausfiel.

Lubarsch nahm dagegen an, daß die Jodreaktion später einen gewissen Höhepunkt erreiche als die Anilinfarbenreaktionen, dafür auch länger als diese anhielte und schließlich atypisch würde. Die Tatsache, daß das Amyloid zwar in seinem mikrochemischen Verhalten äußerst vielseitig ist, in seinen optischen Eigenschaften aber stets konstant bleibt, ließ die Vermutung aufkommen, es müsse sich hier um eine Grundsubstanz handeln, die als Träger der optischen Eigenschaften keinen Wandlungen unterliege, welcher dann als Träger der färberisch-mikrochemischen Eigenschaften eine oder auch mehrere Begleitsubstanzen fester oder loser anhingen. So schrieb man vor allem der Chondroitinschwefelsäure, als deren Verbindung mit einem Eiweißkörper man das Amyloid ansah, zu, Trägerin der färberischen Eigenschaften des Amyloids zu sein,

während der Eiweißkörper bei teilweisem oder völligem Fehlen der Chondroitinschwefelsäure unverändert das optische Bild der amyloiden Substanz wahre. Beweisend waren dafür die Angabe Krawkows, dem es gelang, an künstlich isolierter Chondroitinschwefelsäure sowohl die Jodschwefelsäure- als auch die Methylviolettreaktion zu erzielen, ferner diejenige Schmiedeberg's, dem es gelang, aus dem Knorpel die Chondroitinschwefelsäure zu isolieren, ohne daß derselbe seine physikalischen Eigenschaften änderte. Ein Amyloid, das, ohne die typischen Farbenreaktionen zu zeigen, sich optisch-morphologisch doch als solches darstellt, nannte Klebs „achromatisches Amyloid". Man schlug hiervon ausgehend dann die Brücke zum Hyalin in der Annahme, in diesen chromatischen Amyloid Hyalin vor sich zu haben. M. B. Schmidt stellt hierzu fest, „daß Hyalin und Amyloid nebeneinander und unter gleichen Verhältnissen entstehen und daß Amyloid durch Verlust der Reaktion zu Hyalin werden kann", ferner, „daß das Hyalin nicht als notwendige Phase in den Entwicklungsgang des Amyloids gehört": er nahm als Regel an, „daß die Vereinigung der Chondroitinschwefelsäure und des hyalinen Eiweißkörpers in statu nascendi des letzteren erfolgt, nicht eine schon gebildete hyaline Substanz nachträglich die Säure bindet". Der Annahme, daß die Chondroitinschwefelsäure als Träger der färberischen Eigenschaften des Amyloids zum Begriff des fertigen Amyloids unentbehrlich sei, steht die Feststellung von Hanssen und Hofmeister entgegen, dem es gelang, aus der Milz ein chondroitinsäurefreies Amyloid zu isolieren, das alle färberischen Eigenschaften eines fertigen Amyloids zeigte.

Leupold versuchte durch Beeinflussung der einzelnen Reaktionen durch die verschiedensten chemischen Eingriffe die Fragen, die der verschiedene Ausfall der Reaktionen stellte, zu lösen. Er fand, daß Fett- und Lipoidlösungsmittel wie Äther, Xyol, Chloroform und Alkohol, auch bei vielstündigem Kochen darin, auf die Reaktionen des Amyloids keinen Einfluß hatten, was auch ein Grund dafür ist, die Alkoholfixierung des Amyloids anderen vorzuziehen. Säuren beeinflußten die Methyviolettreaktion im allgemeinen nicht, die Jod- und Jodschwefelsäurereaktion nur insofern, als besonders bei Behandlung der Schnitte mit Salpeter- und Schwefelsäure die Färbung etwas schwächer ausfiel oder sich der Farbton etwas in Richtung eines mehr violetten oder blau-grünen Farbtons änderte. Eine Ausnahme bildeten nur die Essig- und Phosphorsäure. Während die Essigsäure sowohl die Jod- als auch die Jodschwefelsäurereaktion verschwinden läßt, wird durch Phosphorsäure nur die Jodreaktion ausgeslöscht. Er schließt daraus, daß, nicht wie man stets annahm, die Jod- und Jodschwefelsäurereaktion an ein und den-

selben Körper gebunden seien, sondern daß die Jodschwefelsäurereaktion selbständig und von der Jodreaktion unabhängig sei. Diese Annahme wurde durch zwei Beobachtungen an der Leiche erhärtet, wo sowohl die Methylviolett- als auch die Jodschwefelsäurereaktion gelang, dagegen die Jodreaktion ausblieb. In einem Fall handelte es sich um Nieren-, im anderen um Nebennierenamyloid.

Die eigenartige Tatsache, daß die Jodschwefelsäure bald graugrün bis grün, bald violett oder blau ausfällt, die durch sicher nur geringfügige Unterschiede chemischer Art bedingt ist, erklärt Leupold als den Ausdruck verschiedener Oxidationsstufen. Er hatte beobachtet, daß man graugrüne Färbungen durch Behandlung mit oxydierenden Mitteln, z. B. Wasserstoffsuperoxyd oder, in geringerem Maße, oxydierenden Säuren in rein grüne oder violette Farbtöne, d. h. in die nächst höhere Oxydationsstufe umwandeln kann. Demnach würde die Farbenskala der Jodschwefelsäurereaktion von graugrün über grün, violett zu blau als der höchsten Oxydationsstufe führen. Umgekehrt gelang es ihm auch mit reduzierenden Mitteln (Zink und Salzsäure) blaue Farbtöne über violett, grün in graugrüne zurückzuverwandeln.

Wenn man noch von sonstigen geringfügigen Unterschieden absieht, z. B. daß bei Verdauung von Amyloid mit Pepsinsalzsäure die Jodreaktion erhalten bleibt, während die Jodschwefelsäurereaktion verschwindet, muß doch festgestellt werden, daß das Gemeinsame der beiden Reaktionen überwiegt, und man sie mit gutem Gewissen in einer Gruppe zusammenfassen kann. Fast in allen Fällen entgegengesetzt verhält sich die Methylviolettreaktion. Abgesehen von den Alkalien, Natron- und Kalilauge, Ammoniak, Barytwasser etc., die die Methylviolettreaktion übereinstimmend mit der Jod- und Jodschwefelsäurereaktion zum Verschwinden bringen, was aber weniger einer chemischen Verwandtschaft als der allgemeinen Zerstörung des Gewebes durch diese Reagenzien zuzuschreiben ist, läßt sich diese Metachromasie des Amyloids mit keinem Mittel ändern.

Leupold faßte nun das Amyloid „als einen Komplex verschiedener Gruppen“ auf, „welche durch ihr Verhalten dem bekannten mikrochemischen Reaktionen gegenüber charakterisiert sind, und welche mit verschiedener Konstanz und wechselnder Innigkeit der Eiweißgrundsubstanz, oder wie Neuberg sagt, dem Restkörper beigemengt sind“.

Kuczinski nahm dagegen eine Grundsubstanz nicht an. Er kam zu dieser Auffassung durch das Verhalten von Kasein gegenüber den Amyloidreaktionen. Natives Kasein gab bei seinen Versuchen keine Jod- oder Jodschwefelsäurereaktion, dagegen mit verdünnter Methylviolettlösung eine sehr schöne Violettfärbung. Schwach tryptisch abgebautes Kasein gab dagegen mit Jod eine

„tief braune, zuweilen mahagoni-braune“ Färbung, die bei Zusatz von verdünnter Schwefelsäure in grünliche Farbtöne umschlug. Bei unmittelbarer Berührung der Lösung mit frischen Kristallen des abgebauten Kaseins trat sogar zunächst eine schöne Blaufärbung auf, die dann bald in den schmutzig-grünen Farbtönen unterging. Bei Färbung mit Methylviolett konnte er eine „prachtvolle tiefrote bis weinrote Metachromasie“ erzielen.

Hanssen schließt daraus, daß man die Methylviolettreaktion durch keinerlei chemische Eingriffe berühren könne, „daß die Färbung durch Methylviolett dem Eiweißsubstrat des Amyloids zukommt, die Jodreaktion aber einer unbekannten, sehr veränderlichen beigemengten Substanz oder einem labilen, dem Amyloidprotein selbst zugehörigen Komplex.

Sehr bemerkenswert sind in dieser Richtung die Untersuchungen Schmiedebergs, der sich mehr der Untersuchung der chemischen Natur der einzelnen Gruppen oder Bestandteile des Amyloids zuwandte. Er sah in der Entstehung des Amyloids einen vielleicht durch Fermente geförderten molekularen Umlagerungsprozeß innerhalb des Eiweißmoleküls. Der Eiweißkörper wird dann durch diesen Umlagerungsprozeß zu der optisch spezifischen homogenen, Amyloid genannten Substanz, die nach ihm dem Globulin nahesteht. Was das Verhalten des Amyloids gegenüber den bekannten Reaktionen betrifft, so nimmt auch Schmiedeberg auf Grund der außerordentlichen Widerstandsfähigkeit der Methylviolettreaktion gegenüber allen möglichen chemischen Eingriffen an, daß dieselbe nicht an einen der Grundsubstanz anhängenden Bestandteil gebunden ist, sondern auf der Eigenfärbbarkeit des Amyloideiweißes beruht. Anders die Jod- und Jodschwefelsäurereaktion. Hierfür kommt nach Schmiedeberg ein Umwandlungsprodukt des Hyaloidins in Frage, das „entweder nur im ganz veränderten Zustand mit dem Amyloid in Zusammenhang geblieben oder abgespalten ist“. Hieraus erklärt sich auch das Auftreten der Chondroitinschwefelsäure in amyloiden Organen, (sowie deren zuweilen beobachtetes Fehlen) als auch der verschiedene Ausfall der Jodreaktionen. Gerade das oft beobachtete Fehlen der Jodreaktionen kann als Beweis dafür angesehen werden, daß die Jodreaktionen nicht an die Eiweißgrundsubstanz gebunden sind, sondern eben einem Anhängsel, also dem von Schmiedeberg angenommene Umwandlungsprodukt des Hyaloidins zuzuschreiben sind. Beachtlich ist in diesem Zusammenhang die Beziehung der Jodreaktionen zu dem Spaltungsprodukt des Hyaloidins als einem Körper aus der Gruppe der Kohlehydrate.

Das achromatische Amyloid ist nach Schmiedeberg ein Amyloideiweiß, an dessen Bildung das Hyaloidin etwa dadurch, daß es schon früher abgespalten und in Chondroitinschwefelsäure umge-

wandelt wurde, nicht mitbeteiligt ist, deshalb keine Jodreaktionen gibt, und das infolge dessen vielleicht einen anderen molekularen Aufbau zeigt, der dann auch die Methylviolettreaktion nicht mehr gibt.

Die wechselnde Reaktionsfähigkeit des Amyloids, das Auftreten bald einer, bald zweier oder aller Reaktionen, sowie die verschiedenen Farbvarianten bei der Jodschwefelsäurereaktion lassen sich dadurch erklären, daß das Hyaloidin bald mehr, bald weniger an der Bildung des Amyloids beteiligt ist. So kann es auch kommen, daß in ein und demselben Präparat es Stellen gibt, die nicht reagieren und solche, die reagieren, je nach dem die Spaltungsprodukte des Hyaloidins mit dem Amyloideiweiß in Zusammenhang stehen oder nicht.

Als letzte sei noch eine von B e n n h o l d angegebene Amyloidfärbung erwähnt, die Kongorotfärbung, die für Amyloid als spezifisch angesehen werden kann. Sie gründet sich auf Bennholds Beobachtung, daß eine intra vitam ausgeführte intravenöse Einverleibung einer 1%igen Kongorotlösung bei Amyloidose zu starker Anreicherung des Farbstoffes in den amyloid entarteten Geweben führt, während er aus dem gesunden Plasma relativ schnell und vollständig resorbiert wird. Auch die Färbung der amyloiden Substanz post mortem gelang mit Kongorot zufriedenstellend und gab klare, brauchbare Bilder, die vor allen die Morphologie der amyloiden Ablagerungen gut erkennen ließen. Es handelt sich hier aber nicht um einen chemischen, sondern wohl um einen physikalisch-adsorptiven Vorgang.

Ähnlich wie mit Kongorot gelang H e r z e n b e r g die intravitale Färbung bei Tieren auch mit Trypanblau!

Die e x p e r i m e n t e l l e E r z e u g u n g des Amyloids, die den Zweck verfolgte, durch Beobachtung der allmählichen Bildung über die Herkunft des Amyloids Aufschluß zu erhalten, führte schon früh zu der Bestätigung der Annahmen, das Amyloid als Folge und Begleiterscheinung spezieller, infektiöser, toxischer oder sonstiger mit erhöhtem Eiweißabbau einhergehender Prozesse zu sehen. Waren auch die Erfolge nicht immer gleich, oder führten die Versuche bei sonst gleichen äußeren Bedingungen zuweilen nicht zum Ziel, so konnte das nur als ein Beweis für die individuell verschiedene Reaktionsfähigkeit des tierischen Organismus und der verschiedenen Rassen und Spezies sein.

Am besten gelangen zunächst die Versuche zur Erzeugung des Amyloids bei Tieren durch Injektion von Eitererregern, vor allem des Staphylococcus aureus, der bei Mäusen und auch bei Kaninchen und Hühnern, weniger bei Meerschweinchen, ziemlich sichere Erfolge zeitigte; aber auch andere Bakterien, wie Streptococcen, Pneumococcen, Gonococcen, Bakterium Coli etc. führten in kürzerer oder

längerer Zeit zur Ablagerung von Amyloid. Die Entwicklung des Amyloids wurde gewöhnlich nicht von Beginn der Bakterieneinwirkung an beobachtet, sondern trat erst nach einer gewissen Zeit auf, über die die Angaben der Autoren sehr weit auseinander gehen. Lubarsch beobachtete bei seinen Versuchen in einem Falle elf Wochen nach Beginn der Injektionen noch kein Amyloid, fünf Wochen später bereits ausgedehnte amyloide Degenerationen. Andere erzielten einwandfreies Amyloid in wesentlich kürzeren Zeiten, Domagk beobachtete sogar beginnendes Amyloid in der Leber schon nach 10 Minuten, in zahlreichen Fällen nach einer Stunde. Er lehnt deshalb die Annahme Kuczinskis ab, der in diesem Zusammenhang von einer Inkubationszeit spricht.

In der Folge versuchte man auf anderem Wege experimentell Amyloid zu erzeugen. Zunächst gehört hierher die Injektion abgetöteter Bakterienkulturen (Davidson), die, wenn auch nicht in gleichem Maße wie bei der Injektion lebender Bakterienkulturen, doch in vielen Fällen deutliches Amyloid zur Folge hatten. Auch manche chemischen Gifte haben durch den durch sie erzeugten Fremdkörperreiz und nachfolgende Gewebsschädigung und -zerfall Amyloidablagerung zur Folge. Lubarsch erzeugte z. B. mit Terpentinöl-Injektionen bei den verschiedensten Tieren Amyloid.

Kuczinski fand bei der Bearbeitung der Untersuchungen Edwin Goldmanns (Über zelluläre Vorgänge im Gefolge des Verdauungsprozesses etc.), daß weiße Mäuse, denen er eiweißreiche Nahrung in Form von Milch, Käse und Hühnereiweiß verabreicht hatte, ohne irgendwelche Infektionen durchzumachen, in wechselndem Maße Amyloid bekamen. Die Stärke dieses entstandenen alimentären Amyloids war, abgesehen von individuellen Verschiedenheiten der Versuchstiere, abhängig von der Dauer der Fütterung.

Viel sicherer zum Erfolg führten dann Versuche Kuczinskis, die durch Strasser und andere wiederholt wurden, die statt der Verfütterung von Eiweißkörpern Eiweißlösungen parenteral einführten. So gelang es Kuczinski, durch Injektion einer 5%igen Lösung von Nutrose-Kaseinogennatrium bei allen Versuchstieren Amyloid in Milz und Leber zu erzeugen, das auch alle spezifischen Reaktionen gab. Er schließt aus seinen Versuchen, daß in jedem Fall für die Bildung des Amyloids das Kreisen abbaubedürftigen Materials Voraussetzung sei. So seien alle bisher bekannten, zur Amyloidbildung führenden Schädigungen nur insofern wichtig, als sie „ihrerseits die zur Entfachung des amyloiden Prozesses nötige Überschwemmung des Organismus mit abbaubedürftigem Material hervorrufen".

Nach Kuczinski erklärt sich die trotz seiner generellen Einheitlichkeit doch verschiedene Zusammensetzung des Amyloids durch den verschiedenen Ursprung, den die amyloide Substanz neh-

men kann, wenn sie auch stets wohl aus dem Bestande des Körpers selbst gebildet wird.

Der 100%ige Erfolg der Nutroseinjektionen von Kuczinski konnte von U c h i n o nicht bestätigt werden, außerdem stellte dieser bei den meisten von ihm gesetzten Injektionswunden Infektionen, meist durch Staphylococcen, fest. Er folgert daraus, daß nicht die Nutrose allein, aber auch nicht ausschließlich die Infektion an der Injektionsstelle für die Amyloidentstehung verantwortlich zu machen ist, sondern stellte selbst fest, daß eine Einspritzung von Bakterien bei gleichzeitiger Nutroseeinspritzung stärkeres Amyloid zur Folge hatte, als eine Injektion der dort gefundenen Bakterien allein.

Als wichtige Tatsache stellt K u c z i n s k i die kristallinische Ablagerung mindestens des frischen Amyloids bei der Maus heraus, die eine starke Ähnlichkeit mit den Tyrosinkristallen hat. Diese kristallinische Ablagerung des Amyloids ist ein Fällungsvorgang und reißt gleichzeitig alles mit, „was sich ihr gewissermaßen anbietet". Er erklärt so z. B. die Beimengung lipoider Substanz und die analytisch wechselnde Zusammensetzung, „selbst wenn die eigentliche Substanz des Amyloids die nämliche ist".

Der Umstand, daß gerade Milz und Leber frühzeitig, fast regelmäßig und rein quantitativ schon überwiegend von Amyloidablagerungen betroffen werden, erklärt K u c z i n s k i durch die Beziehungen dieser Organe zu Eiweißresorption und -abbau im allgemeinen, die Beziehung der Lymphknötchen der Milz, besonders ihres reaktiven lymphoblastischen Anteils zur Eiweißresorption und durch die Eigenschaft der Leber als Ort der Zersetzung und Umwertung des Eiweißes. Er vermutet zwischen der Eiweißresorption und der Tatsache, die uns schon V i r c h o w mitteilt, daß sich das Amyloid vornehmlich perinodulär niederschlägt, einen ursächlichen Zusammenhang. Für die Ablagerung von Amyloid ist nach K u c z i n s k i nicht nur die Überschwemmung des Körpers mit abbaubedürftigem Eiweiß, sondern auch ein Ferment notwendig, das sich an jenen Orten findet, die mit einem gesteigerten und pathologischen Eiweißabbau verknüpft sind und zur Ablagerung von Amyloid neigen. Als solche Orte kommen vor allem die Lymphräume in Frage, in denen sich bei Zusammentreffen von abbaubedürftigem Eiweiß und Ferment „im Banne einer Ferment (Gegen-) wirkung" dann das primäre Amyloid niederschlägt.

Schon M. B. S c h m i d t stellt sich „unter Amyloidbildung einen fermentativen Gerinnungsprozeß vor, welcher außerhalb der Zellen in den Gewebsspalten resp. in Lymphgefäßen zur Abscheidung der Substanz aus der hier vorhandenen Flüssigkeit führt".

Auch Schmiedeberg mißt einem Ferment eine wesentliche Bedeutung bei, das bei der Umwandlung von im Blute kreisenden Eiweiß in Amyloid mitwirkt, hierbei finden dann mit Aktivierung von Wasserstoff, der leicht seine Stelle wechselt, einhergehende Umlagerungen im Molekül statt.

Leupold hält ebenfalls die Beteiligung von Fermenten bei der Amyloidbildung für wahrscheinlich, zumal er bei chronischen Eiterungen mit Hilfe des Abderhaldenschen Dialysierverfahrens Abbaufermente im Blut gegen Amyloid nachweisen konnte. Solche Fermente fand er aber auch bei chronischen Eiterungen, die, wie die Obduktion zeigte, kein Amyloid zur Folge hatten. Er schließt daraus, daß außer dem abbaubedürftigen Eiweißstoff und dem Ferment noch ein drittes Agens für die Bildung von Amyloid nötig sei und schreibt diese Rolle den gepaarten Schwefelsäuren zu. Er beschäftigt sich dann mit der Frage, welche Rolle dem Sulfatschwefel für die Amyloidentstehung zukomme und stellt fest, daß unter Eiterungen gehaltene Kaninchen, denen gleichzeitig Schwefelblume verfüttert worden war, in größerer Zahl an Amyloidose erkrankten als diejenigen ohne Sulfatschwefel.

Auf Grund dieser Versuche und der von Hanssen gefundenen Tatsache, daß amyloide Organe, wohl durch den erhöhten Eiweißabbau, mehr Sulfatschwefel enthalten als andere, erzeugte er nun durch sterile Autolyse von amyloidfreien Organen unter Zusatz von Schwefelsäure eine Substanz, die die Jodreaktion und nach Zusatz von Ammoniak auch die Jodschwefelsäurereaktion gab. Bei Organen von Tieren, die durch einen eitrigen Prozeß, ohne daß Amyloid entstanden war, doch wohl eine die Entstehung von Amyloid begünstigende Störung des Eiweißstoffwechsels hatten, konnte er amyloidähnliche Substanz viel schneller (schon nach 24 Stunden) und ausgeprägter erhalten. Er schließt daraus, „daß zur Entstehung von Amyloid die Anwesenheit von Schwefelsäure in irgendeiner Form notwendig sei", vielleicht durch Mitwirken bei der Überführung des Amyloids aus dem Sol- in den Gelzustand.

Unter Berücksichtigung des stattfindenden Abbaues der hochmolekularen Eiweißkörper nimmt Kuczinski für das Amyloid einen ähnlichen Aufbau wie den der Proteasen an von der ungefähren Wirksamkeit des Trypsins oder Erepsins. Er stellte fest, daß während Kasein und ein sehr vorsichtig abgebautes Kasein noch eine typische Amyloidose erzeugten, dies bei tiefer abgebautem Kasein oder Pepsinpeptonen wie dem Pepton Witte nicht mehr möglich war. Dies läßt unzweifelhaft den Schluß zu, daß das Amyloid dem „vorsichtig abgebauten Kasein" in seiner Konstitution ähnlich ist, besonders da auch dieses vorsichtig abgebaute Kasein alle typischen Farbenreaktionen des Amyloids gibt.

Wie schon gesagt, ist zur Bildung des Amyloids das Kreisen abbaubedürftigen Materials im Blut Voraussetzung. Wenn man nun mit Kuczinski den Vergleich zieht zu der lockeren, aber zuweilen in 5—10 facher Konzentration im Gewebe beobachteten (van Slyke und G. M. Meyer) Adsorption von Aminosäuren und nach den Versuchen von Abderhalden und Fedor weiß, daß höher molekulare Abbaustufen des Eiweißes stärker an Kohle adsorbiert werden bei gleichzeitiger Anwesentheit niederer Abbaustufen, so könnte man annehmen, daß dies auch für die Vorstufen des Amyloids Geltung hat. Überschwemmen die im leicht abgebauten Kasein die Amyloidreaktion gebenden Bestandteile den Körper, so werden sie, ähnlich wie die Aminosäuren adsorbiert. Tritt nun eine stärkere Überschwemmung des Körpers mit solchen abbaubedürftigen Eiweißkörpern ein, so dürften wohl die am stärksten adsorbierten, höher molekularen Eiweißkörper zuerst ihre Löslichkeitsgrenze überschreiten und ausfallen. Diese Überschwemmung des Körpers kann auch infolge gesteigerter Eiweißnahrung und daraus folgender größerer Sättigung des Kreislaufs mit gerade niedrigeren Eiweißabbaustufen erfolgen und führt so bei amyloidogener Ursache leicht zur Ausfällung der höher molekularen Amyloidkörper. Verständlich wird unter diesen Umständen auch die bevorzugte Ablagerung des Amyloids im Lymphapparat, in der Milz und den Gefäßwänden. Andererseits sind die geschilderten Verhältnisse auch wieder ein Beweis dafür, daß nur ein hochmolekularer Eiweißkörper für die Bildung des Amyloids in Frage kommt.

Letterer erzeugte Amyloid auf andere Weise. Er implantierte gesunden Mäusen nichtamyloide Organe anderer gesunder Mäuse in die Bauchhöhle und fand, daß bei vollkommen sterilem Verlauf ein Teil der Tiere Amyloid in Milz, Leber und Nieren bekam. Die Stärke des Amyloids war weder vom Grade der Veränderung des Implantats noch von der Zeit, welche das Tier nach der Operation lebte, abhängig; vielmehr macht er für die Schnelligkeit der Entstehung des Amyloids eine gewisse kritische Konzentration des im Blute kreisenden Präamyloids verantwortlich. Auch die teilweise oder völlige Nekrose des Implantats ist für die Qualität des erzeugten Amyloids belanglos. Er nimmt an, daß die aus dem zerfallenden Implantat resorbierten Eiweißstoffe selbst nicht zur Amyloidose führen, sondern ihrerseits den Anstoß zu einer für das Amyloid verantwortlich zu machenden Störung des Eiweißstoffwechsels im Wirtstier geben.

Die oft besprochene Resorption des Amyloids kommt wohl deshalb beim Menschen im allgemeinen nicht zur Beobachtung, weil die Amyloidose so zu sagen nie primär auftritt, und die sie verursachende primäre Erkrankung meist zum Tode führt bzw. zur Zeit

des Todes noch vorhanden ist. Eine Resorption des Amyloids wurde beobachtet (Kuczinski, Morgenstern), vor allem dann, wenn die primäre Schädlichkeit, z. B. die Einspritzungen mit Kaseinnatrium (Kuczinski), aufhörte. Der Abbau erfolgt entweder durch enzymatische Auflösung oder durch phagozytären Abbau. Die Auflösung des Amyloids im Präparat wurde schon erwähnt. Sie gelang Leupold durch Oxydation in Kaliumpermanganat, Entfärbung in Oxalsäure und Behandlung mit Barytwasser unter Schonung des übrigen Gewebes in wenigen Minuten. Die Oxydation bewirkt, daß das Amyloid in Alkalien löslich wird. Auch im Körper nimmt Leupold als Voraussetzung für die Auflösung des Amyloids das Vorhandensein alkalischen Gewebssaftes an, sieht andererseits aber hierin einen neuen Beweis dafür, daß die Ablagerung von Amyloid durch Vorhandensein saurer (schwefelsaurer) Salze begünstigt wird. In dieser Richtung interessieren die Versuche von Rabl, der bei cholesterinreich gefütterten Mäusen, die bald mehr saure, bald mehr alkalische Nahrung erhielten, bei saurer Nahrung häufig Amyloid auftreten sah, dagegen bei alkalischer Fütterung nur einmal. Er schreibt auch dem Cholesterin eine gewisse Rolle bei der Amyloidentstehung zu. Bei gleichzeitiger Cholesterin-Fett- und Nutrose-Einspritzung stellte Jaffé eine Verzögerung der Amyloidbildung fest, ebenso Klinge und Wacker, die bei Cholesterin-Fettfütterung und Teerpinselung seltener Amyloid fanden als bei Teerpinselung allein. Rabl schiebt dagegen nicht dem Cholesterin, sondern dem Fett die Rolle zu, die Entstehung des Amyloids zu erschweren. Erwähnt sei noch die von Arndt ausführlich geschilderte Amyloidose der Serumpferde, die im Gefolge lang dauernden Immunitätsdienstes und schließlichen Versagens der Abwehrleistungen der Pferde außerordentlich häufig auftritt. Wenn diese Form des Amyloids auch morphologisch von dem menschlichen Amyloid nicht unerheblich abweicht, so bietet doch das an Amyloidose erkrankende Serumpferd für die Erforschung der Amyloidfrage ein wichtiges Hilfsmittel.

Die Frage nach der chemischen Zusammensetzung ist eng an die experimentelle Erzeugung des Amyloids geknüpft und läßt sich oft nicht von ihr trennen, ja es scheint tatsächlich zuweilen erfolgversprechender, nicht durch chemische Analyse des doch kaum rein darzustellenden Körperamyloids, sondern durch künstliche Erzeugung dem Ziel näher zu kommen. Trotzdem konnte nur die chemische Analyse uns die grundlegendsten Anschauungen über Aufbau und Wesen des Amyloids verschaffen.

Eine große Schwierigkeit besteht auch hier wieder in der wechselnden Zusammensetzung des zu untersuchenden Körpers und der daraus folgenden Verschiedenheit der Ergebnisse. Diese Ver-

schiedenheit kommt ja auch in dem wechselnden oft atypischen Ausfall der Farbenreaktionen zum Ausdruck, zeigt sich auch an den wechselnden Erfolgen experimenteller Amyloiderzeugung. Virchow suchte die Verschiedenheit der Farbenreaktionen durch die mehr oder weniger große Reinheit der Substanz zu erklären derart, daß wenn der Eiweiß- über den Stärkeanteil überwiege, eine mehr grüne, bei Überwiegen des Stärkeanteils eine mehr blaue Färbung zustande käme, indes die Braunfärbung für fast reines Eiweiß spreche, während Leupold, wie schon erwähnt, dies für den Ausdruck verschiedener Oxydationsstufen hält.

Die Annahme Virchows, außer einem Eiweißkörper, als welchen allein bald darauf Friedreich, Kékulé und C. Schmidt das Amyloid ansahen, auch ein Kohlehydrat als Bestandteil des Amyloids zu betrachten, scheint zuweilen nicht zu unwahrscheinlich und die Untersuchungen Neubergs, der die Tetraoxyaminokapronsäure als Spaltprodukt der Chondroitinschwefelsäure nachweisen konnte, sind in dieser Richtung bemerkenswert.

Die Genauigkeit der chemischen Untersuchung wurde anfangs sehr durch die unvollständige Isolierung des Amyloids von dem umgebenden Organeiweiß beeinträchtigt, mit der Zeit gelang dies aber immer vollständiger und die Untersuchungen Krawkows zeigten dann folgende Zusammensetzung des Amyloids:

$$C = 49\%, \quad H = 7\%, \quad N = 14\%, \quad S = 2{,}8\%.$$

Er hatte das aus ammonikalischer Lösung durch Säure gefällte unreine Amyloid noch in feuchtem Zustand mit Barytwasser behandelt, das das Amyloid aufnimmt und die unlöslichen Nukleinverbindungen zurückläßt. Aus dem Barytwasser wird dann das Amyloid als Pulver durch Salzsäure niedergeschlagen. Dieses ist in Alkalien leicht, in Säuren schwer löslich und gegen Pepsin fast völlig resistent.

Neuberg kommt auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Schluß, „daß die Amyloide verschiedener Herkunft ungleiche Substanzen sind". Er nimmt an, daß die verschiedenen Amyloide der einzelnen Organe nur verschiedene Phasen eines Umwandlungsprozesses sind, dessen Endstufe, die aber nicht in allen Organen erreicht werde, das typische ausgeprägte Leberamyloid sei.

Eppinger stellt fest, daß sich das Amyloid aus den verschiedensten Aminosäuren aufbaut; es enthält nach ihm weder Phosphor- noch Schwefelsäure, also auch keine Chondroitinschwefelsäure.

Domagk untersuchte nicht das fertige Amyloid aus amyloiddegenerierten Organen, sondern untersuchte Organe, die für die Amyloidbildung in Frage kommen, also z. B. infektöse Milzen. Er

stellte in der Milz infizierter Mäuse ein Ansteigen des Reststickstoffs fest, bei solchen Tieren, welche schon amyloide Degeneration zeigten, auch eine erhebliche Zunahme des Stickstoffs von nichtlöslichen Eiweißsubstanzen. Die Zunahme des Stickstoffs in den untersuchten Milzen war wesentlich größer als dem N-Gehalt der zur Erzeugung des Amyloids eingespritzten Kokkenmassen entspricht. Er schließt daraus, daß auch das Eiweiß untergehender Zellen, namentlich der Leukozyten bei der Amyloidentstehung von wesentlicher Bedeutung sei. Andererseits kann man Domagks Untersuchungen als chemisch-analytischen Beweis für die Eiweißüberschwemmung amyloid degenerierter Organe betrachten.

Auch in menschlichen Organen fand Domagk bei eitrigen Einschmelzungsprozessen und anderen, erhöhten Eiweißzerfall zeigenden, Erkrankungen erhöhte Rest-N-Werte, besonders in der Milz. Die Leber weist gewöhnlich niedrigere Rest-N-Werte als die Milz auf, sie wandelt die ihr zugeführten löslichen N-haltigen Substanzen in koagulables Eiweiß um, was dann zu starker Lebervergrößerung führt. Solange die Leber die aus der Milz stammenden Abbaustoffe verarbeiten kann, wirkt sie gegenüber dem übrigen Körper gewissermaßen als Filter, der den Organismus vor der Überschwemmung mit den aus der Milz stammenden Abbauprodukten schützt. Für die Entstehung des Amyloids ist überhaupt die funktionelle Tätigkeit eines Organs von großer Bedeutung. Domagk beobachtet in einem Falle nur in einer Niere amyloide Degeneration, während die andere, durch Steinbildung und Bindegewebswucherung geschädigte, kein Amyloid aufwies.

Für die Umwandlungsprozesse des Eiweißes in den verschiedenen Organen ist nach Ansicht Domagks die Tätigkeit des retikulo-endothelialen Systems von größter Bedeutung, dessen Funktion oder Dysfunktion eine wesentliche Komponente zur Amyloidentstehung darstellt.

Loeschke und Lehmann-Facius kommen auf Grund ihrer serologischen Versuche zu ganz neuen Vorstellungen über die Entstehung des Amyloids. Sie sehen in der Amyloidbildung lediglich einen Spezialfall der serologischen Hyalinausfällung, die sie als Antigen-Antikörperreaktion erklären. Loeschke beobachtete, daß bei Ratten nach intraperitonealer Injektion von artfremdem tierischem Eiweiß die Milz ganz erheblich anschwoll infolge Anfüllung der Retikulo-Endothelien und der Leukozyten mit einer sich mit Kongorot färbenden, feinkörnigen Substanz. Bei fortgesetzten Injektionen verlor sich allmählich die Färbbarkeit mit Kongorot, die Retikulumzellen blieben aber groß und nahmen so an Zahl zu, daß die Milzen dieser sensibilisierten Versuchstiere vielfach viel mehr Retikulumzellen aufwiesen wie normale Milzen. Loeschke erklärt das so, daß das reti-

kulo-endotheliale System zunächst das fremde Eiweiß phagocytiert und verdaut, dabei Antikörper bildet und ausschüttet und durch den fortdauernden Reiz neu zugeführten Eiweißes zu funktioneller Hyperplasie mit vermehrter Bildung von speziellen Antikörpern angeregt wird.

Das Präzipitat, das durch die Reaktion zwischen Antigen und Antikörper gebildet wird, wird als interstitielles oder konjunktivales Hyalin abgelagert. Von diesen Reaktionen ist das Amyloid lediglich ein Sonderfall. Je nach dem Immunitätsgrad und dem quantitativen Verhältnis zwischen Antigen und Antikörper wird nun die Präzipitation an verschiedenen Orten stattfinden. Bei Überwiegen der Antikörpermenge über die Antigenmenge, bei reichlichen Kreisen von Antikörpern im Blute, wird die Präzipitation an dem Ort des Auftretens von Antigen, sofort und lokal, stattfinden. Bei Überwiegen von Antigen über Antikörper findet fast keine lokale Präzipitation statt, das Antigen wird in die Blutbahn ausgeschwemmt und überall dort präzipitiert, wo Antikörper gebildet werden, also in der Milz und dem übrigen retikulo-endothelialen System. Wenn sich Antigen und Antikörper die Wage halten, kommt es zu Abscheidungen aus dem kreisenden Blute, wie sie nach L o e s c h k e für die Entstehung der Atherosklerose in Frage kommt.

Für die Amyloidbildung kommt speziell eine Reaktion in Frage, die auf das retikulo-endotheliale System beschränkt ist und die eine spezifische Reaktion gegen Leukozyteneiweiß darstellt. Leukozyten als körpereigenes Eiweiß lösen genau so wie fremdes Eiweiß bei erhöhtem Zerfall als Antigen die Bildung spezifischer Antikörper aus. Voraussetzung für die Bildung von Amyloid ist also der erhöhte Zerfall von Leukozyten, der auch ohne Zweifel bei L e t t e r e r s Versuchen der Organimplantation bei Meerschweinchen und K u c z i n s k i s Versuchen mit Injektion von verschiedenen Eiweißsorten statthatte. L o e s c h k e konnte auch bei Tieren, die er unter gleiche Versuchsbedingungen stellte außer Antikörpern gegen die implantierten Organe bzw. gegen das injizierte Eiweiß, auch stets Antikörper gegen Leukozyteneiweiß nachweisen. Bei implantierten Organen zeigte die histologische Untersuchung außerdem einen breiten Leukozytenwall um das bindegewebig eingekapselte nekrotische Organstück.

Bemerkenswert ist auch, daß die von L o e s c h k e im Reagenzglas gewonnenen Präzipitate zwischen Leukozytenextrakten und dem Serum Amyloidkranker außerordentlich schwer löslich waren, sogar tagelangen Verdauungsversuchen mit Pepsin-Salzsäure im Brutschrank standhielten und sich mit Lugolscher Lösung, im Gegensatz zu anderen Präzipitaten, dunkelbraun färbten, alles Eigenschaften, die auch den Amyloid zukommen. Die verschiedene Färbbar-

keit des Amyloids erklärt sich durch Vermischung des Amyloids mit Hyalinsubstanzen und anderen Komponenten.

Loeschke geht so einen ganz neuen Weg zur Forschung nach dem Wesen des Amyloids, einen Weg, der um so einleuchtender und erfolgversprechender erscheint, als er eine Brücke zwischen den gegensätzlichen Auffassungen der humeralen und der Zellpathologie schlägt.

Nach der Lokalisation unterscheiden wir zwei Arten von Amyloidablagerungen, erstens die allgemeine Amyloiderkrankung, deren häufig beobachtete Entstehung im Gefolge von Eiterungs- und Gewebseinschmelzungsprozessen schon besprochen wurde, und zweitens die seltenere lokale Amyloidablagerung, deren Ursache meist nicht bekannt ist.

Bei allgemeiner Amyloidose lokalisiert sich die amyloide Substanz in den verschiedenen Organen in Reihenfolge und Ausdehnung außerordentlich wechselnd, aber doch meist bestimmte Organe und in diesen bestimmte Teile bevorzugend. So findet man beim Menschen vorwiegend zuerst die Milz als das bei Eiweißabbau und Kreisen abbaubedürftiger Eiweißkörper im Blute zunächst reagierende Organ auch als erstes mit Amyloidablagerung betroffen. Meist gleichzeitig folgt dann die Leber, nach der dann im allgemeinen erst die anderen Organe, Nieren, Nebennieren, Darm etc. befallen werden. Primäres, auch isoliertes, atypisch lokalisiertes Amyloid in vielen anderen Organen ist beobachtet, aber viel seltener. In den einzelnen Organen lokalisiert sich das Amyloid in den Wandungen der kleinen Gefäße, den darumliegenden Lymphspalten und an den Grenzmembranen der Zellen, und hat offenbar eine bestimmte Affinität zum retikulo-endothelialen System. Das Amyloid findet sich mit Ausnahme der seltenen Fälle, wo Amyloidteilchen, wahrscheinlich phagozytär aufgenommen, in Riesenzellen beobachtet wurden, stets extrazellulär. Die Zellen selbst zeigen keine amyloiden Einlagerungen, sondern artophieren durch den Druck des sich um sie anhäufenden Amyloids, degenerieren zum Teil auch infolge der durch amyloid verengte Kapillaren verursachten Zirkulationsstörungen. Die im Beginn meist herdförmige Ablagerung spricht dafür, daß Amyloid sich in Form eines Fällungsvorganges mit Vorliebe an schon gebildetes Amyloid anlagert.

Die Verhältnisse bei der Amyloidablagerung sind bei den verschiedenen Organen außerordentlich mannigfaltig. In der Milz unterscheiden wir zwei Arten von Amyloidose, die sich makroskopisch wie mikroskopisch deutlich von einander unterscheiden. Einmal lagert sich das Amyloid in den Follikeln ab, von der Randzone ausgehend und schließlich den ganzen Follikel, meist bis auf einen kleinen zentralen Rest lymphatischen Gewebes in ein hellgraues,

glasig aussehendes Knötchen, das einem gekochten Sagokorn ähnlich sieht, verwandelnd. Bei dieser Form, der Sagomilz, ist nur das Retikulum der Lymphknötchen und die Wand der kleinen Gefäße befallen, das übrige Gewebe zeigt zunächst keine Amyloidablagerung, die Milz erscheint auf dem Schnitt mit zahlreichen kleinen glasigen Knötchen übersät, erst in vorgerückteren Stadien ist auch die Pulpa an der Amyloidablagerung beteiligt. Bei der anderen Form der Amyloidmilz ist im allgemeinen das ganze Organ diffus amyloid entartet. Sowohl Pulpa als auch Follikel zeigen amyloide Einlagerungen, zuweilen können auch die Follikel frei bleiben. Makroskopisch ist die Milz derb, vergrößert, die Schnittfläche ist glatt, bei Blutreichtum rot (Schinkenmilz), bei Blutarmut blaß (Speckmilz) gefärbt. Die Sagomilz findet sich überwiegend bei jugendlichen Individuen und hat in den meisten Fällen Tuberkulose als Ursache; die Schinkenmilz findet sich dagegen im Alter und vorwiegend bei syphilitischer Ätiologie. Da Amyloid sich meist nur in funktionstüchtigem Gewebe ablagert, spielt hier sicher auch der Gefäßreichtum der Follikel in der Jugend und ihre Verödung im Alter eine Rolle.

Die Leber ist bei Amyloidose vergrößert und derb, auf dem Schnitt erscheint sie fleckig-durchscheinend (Speckleber). Das Amyloid lokalisiert sich meist zunächst an den kleinen Gefäßen in der Peripherie der Läppchen und an den Kapillaren der intermediären Zone. Um die Gefäße lagern sich dann homogene schollige Massen ab, die deutlich die Leberzellen von den Gefäßen abdrängen und schließlich erdrücken. Der Vorgang spielt sich zunächst in der intermediären Zone der Läppchen ab, greift dann aber auf das ganze Läppchen über. Bei hohen Graden können ganze Läppchen in homogene amyloide Massen verwandelt werden, während besser erhaltene Teile des Parenchyns durch Kreislaufstörungen infolge amyloidentarteter und verengter Gefäße verfetten. Das Aussehen der Leber wird dann ungleich und fleckig. In seltenen Fällen sind die Gefäße allein amyloid entartet.

Die Niere, das neben Milz und Leber bei Amyloidose am häufigsten mitbetroffene Organ zeigt makroskopisch das der großen weißen Niere ähnliche Bild der Amyloidnephrose, Vergrößerung, auf dem Schnitt auffallende Blässe, das Parenchym erscheint transparent, gequollen, in der Rinde finden sich gelbliche Flecken, die sich mit Lugolscher Lösung dunkelbraun färben, ebenso radiäre Streifen in der Marksubstanz. Mikroskopisch beginnt der Prozeß an den vasa afferentia der Glomeruli, breitet sich in den Wandungen der Glomerulusschlingen aus, verengt und verlegt dieselben und wandelt schließlich den Glomerulus in einen einzigen homogenen Klumpen um. Gleichzeitig erkranken die arteriolae rectae und die kleinen

Gefäße der Rinde. Endlich lagert sich das Amyloid an den Basalmembranen der geraden Harnkanälchen ab, deren Epithelien dadurch geschädigt trübe Schwellung mit Lipoideinlagerungen zeigen. Die Epithelien zerfallen dann und werden abgestoßen, in den Harnkanälchen finden sich reichlich wachsartige, eigentümlich glänzende Zylinder, die sich nicht amyloid färben. Als Folge der besonders die Gefäße treffenden amyloiden Veränderungen stellen sich ausgedehnte Kreislaufstörungen ein, die wohl als Ursache für das Bild der großen weißen Amyloidniere anzusehen sind. Oft findet man in deren Gefolge auch ausgedehnte Venenthrombosen oder sogar ischämische Infarkte. Ausgebildetere Stadien der Amyloidniere äußern sich dann in einer Schrumpfung, die Glomeruli veröden, die Harnkanälchen schrumpfen, das Gewebe atrophiert, die Niere wird klein und höckerig. Klinisch ist starkes Ödem und Eiweißausscheidung bei Fehlen von Urämie und Herzhypertrophie charakteristisch.

In den Nebennieren lokalisiert sich das Amyloid vornehmlich in der Rinde und drängt sich dort zwischen Kapillaren und Parenchymzellen, die durch Druck und Stoffwechselstörung geschädigt werden und zu Grunde gehen. Außerdem lagert sich Amyloid in den Arterienwänden des ganzen Organs ab.

Häufig betroffen ist auch der Magendarmkanal. Im Magen sind mit Ausnahme seltener Fälle isolierter Magenamyloidose meist die Gefäße der Submukosa betroffen, zuweilen das Zwischengewebe. Im Darm findet sich zuweilen das Amyloid in der Muskularis mucosae und der Muskularis, häufiger im Stützgewebe der Mucosa und Submucosa, an der Basalschicht der Drüsen und in und um die kleinen Gefäße. Ein besonderes Bild bietet der Dünndarm, dessen Zotten infolge reichlicher Amyloideinlagerungen verdickt und aufgetrieben sind. Bei Aufgießen von Lugolscher Lösung entstehen ganz charakteristische Zeichnungen. Bei hochgradiger Darmamyloidose wird die ganze Schleimhaut atrophisch, klinisch zeigen sich Bilder schwerster Enteritis mit Ernährungsstörungen.

Seltener und unregelmäßiger betroffen ist das Herz. Dort findet sich das Amyloid unter dem Endocard, meist im rechten Vorhof oder auch an den Muskelfasern. In den Lymphknoten findet sich das Amyloid im Retikulum abgelagert meist in der Nähe örtlicher Entzündungsherde. In der Haut liegt das Amyloid meist nur in den kleinen Gefäßen. Im Gehirn, das selbst, wie auch das ganze Zentralnervensystem, bisher nie von Amyloideinlagerungen betroffen gefunden wurde, sind nur zuweilen die plexus choriodei befallen, während die Wandungen der kleinen Gefäße keine Amyloideinlagerung zeigen. In der Brustdrüse findet sich das Amyloid meist an der Basalmembran der Drüsengänge. — Amyloid kommt

in noch vielen anderen Organen, dort aber verhältnismäßig sehr viel seltener vor.

Die lokale Amyloidose unterscheidet sich von der allgemeinen Amyloiderkrankung, in der meist verschiedene Organe in wechselnder Reihenfolge und Stärke Amyloidablagerungen aufweisen, dadurch, daß das Amyloid, ohne sich auf den ganzen Körper auszubreiten, an bestimmten Stellen in großer Menge auftritt und zu tumorartigen Schwellungen führen kann. Derartige Bildungen sieht man immer wieder an den Augenlidern, am Zungengrund, in der Schleimhaut der Luftwege, seltener in der Blasenwand und im Magen. Über die Entstehung des lokalen Amyloids ist man sich nicht einig, manche betrachten es als atypischen Beginn einer allgemeinen Amyloidose, andere fassen es mehr als z. B. infolge Lymphstauung entstandene örtliche Stoffwechselstörung auf, doch ist die Ursache noch durchaus im Dunkeln. Auffallend sind Fremdkörperriesenzellen, Verkalkungen und auch Verknöcherungen als Begleiterscheinungen lokalen Amyloids. Auch in echten Geschwülsten z. B. Endotheliomen findet sich zuweilen lokales Amyloid, das wohl die durch die Geschwulst entstandenen Stoffwechselstörungen als Ursache hat und nicht den Namen Amyloidtumor verdient, der aber wohl für solche seltenen Neubildungen berechtigt ist, in denen die Amyloidablagerung gleichsam die hervorstechendste Eigenschaft der Geschwulst und ihrer Metastasen ist.

Die sog. **Corpora Amylacea,** die ja in vielem eine gewisse Ähnlichkeit mit Amyloidablagerung haben, rechnet man heute nicht mehr in das Gebiet der amyloiden Degenerationen. Sie finden sich im Zentralnervensystem, in alten entzündlichen oder hämorrhagischen Lungenherden, zuweilen in den Alveolen bei chronischem Lungenemphysem, in den plexus chorioidei und in den Drüsengängen der Prostata. Bei ihrer Entstehung spielen Eiweißkörper und Lipoide eine Rolle, sie haben mit Amyloid nicht zu tun, Siegert nennt sie Corpora versicolorata.

Zum Schluß sei noch eine Form ungewöhnlicher Amyloidablagerungen erwähnt, die wohl ein Zwischending zwischen der allgemeinen typischen Amyloiderkrankung und dem lokalen Amyloid darstellt. Lubarsch beschreibt drei Fälle, bei denen die sonst vorzugsweise ergriffenen Organe fast keine Amyloideinlagerungen aufwiesen, während sich in bestimmten Systemen, wie in allen Fällen der quergestreiften und glatten Muskulatur, dann in Herz, Lunge, Haut, serösen Häuten und in einem Fall im gesamten lymphatischen Gewebe zum Teil ungewöhnlich starke Amyloidmassen fanden. Eine der bekannten Grundkrankheiten fehlte oder war nicht deutlich zu erkennen, die Ablagerungen waren oft knotenförmig, die Befunde zeigten Übergänge zwischen lokalem und allgemeinem Amy-

loid. Die spezifischen Reaktionen fielen ungleichmäßig oder abweichend aus. Es handelt sich hier um aus uns völlig unbekannter Ursache atypisch lokaliserites Amyloid, wie es in bescheideneren Ausmaßen schon in der Magenwand, an Zunge, Herz, Zwerchfell, Darm, Harnblase, Gefäßen, auch an Lymphknoten und Lunge unter Bevorzugung glatter und quergestreifter Muskulatur bei Fehlen von Amyloid in Milz, Leber, Nieren und Nebennieren früher beobachtet worden war.

Bei unserem eigenen Fall handelt es sich um eine 50jährige Frau, die mit der klinischen Diagnose einer chronischen Nephritis ad exitum gekommen war. Die mikroskopische Untersuchung der Nieren ergab den Befund einer arteriosklerotischen Schrumpfniere. Bei der mikroskopischen Untersuchung der Milz, die schon makroskopisch wegen dem Glanz der Knötchen als Sagomilz angesprochen wurde, fand sich reichlich Amyloid abgelagert in den Follikeln, besonders der Follikelaußenzone. Das Amyloid der Lungen wurde bei der Untersuchung eines auf Bronchopneumonie makroskopisch verdächtig erscheinenden Bezirkes festgestellt. Hier fanden sich in den Alveolarwandungen unter dem Epithel auch in der Wandung der Lungenarterienästchen eine homogene, teilweise fleckige, teilweise über größere Strecken zur Ablagerung gekommene Substanz, die mit Eosin intensiv gefärbt war und die mit Methylviolett sich charakteristisch, Kardinalviolett metachromatisch färbte, also histochemisch als Amyloid erkennbar war. Die Befunde wichen nicht ab von dem, was über Amyloidentartung der Lunge bisher bekannt war. L u b a r s c h und P l e n g e haben zuletzt das in der Literatur hierüber niedergelegte zusammengestellt. (Handb. spz. path. Anat. etc. III/3). Es ergibt sich daraus die außerordentliche Seltenheit der Lungenamyloidablagerung, die bei ätiologisch verschiedenen Erkrankungen zufällig festgestellt werden konnte. Die Lokalisation war in den Alveolar- und Arterienwandungen, gelegentlich auch in Form von Schollen in den Wänden größerer Bronchien. In einem Fall L u b a r s c h s war die Ablagerung großartig; alle Schlag- und Blutadern, auch die Bläschenwände zeigten breite, mächtige amyloide Stränge und Balken mit stärkster Lichtungseinengung. In vielen der Fälle waren die Lungen fast isoliert erkrankt.

Zum Schluß dieser Betrachtungen möchte ich feststellen, daß die Ergebnisse auf allen angeführten Wegen, vor allem die Ergebnisse der experimentellen Amyloidforschung uns beträchtliche Kenntnisse über das Amyloid vermittelt haben, jedoch harrt noch vieles der Erklärung. Wir kennen eine Reihe von Farbreaktionen und unterscheiden durch sie das Amyloid vom gewöhnlichen Hyalin, wissen aber nicht, welche mikrochemischen Eigenschaften die Ursache dafür sind. Wir wissen noch nicht die Regeln, nach denen sich

das Amyloid ablagert, haben keine Erklärung für die wechselnde und unregelmäßige Ablagerung in den verschiedenen Organen, noch dafür, daß gewisse Organe, wie das Zentralnervensystem gar nicht oder die Lungen, die doch eigentlich dazu disponiert wären, so gut wie gar nicht betroffen sind. Wir haben auch über die genauere chemische Zugehörigkeit des Amyloids nur Vermutungen, ebenso wissen wir nicht, worauf die auffallende Launenhaftigkeit im Ausfall der Farbereaktionen beruht. Weitere Forschungen, vor allem auch weitere Fortschritte auf verwandten Gebieten der experimentellen Pathologie werden mit der Zeit das Dunkel, das uns trotz allem heute noch die Kenntnis von Wesen und Sein des Amyloids vorenthält, lüften.

Literatur.

1. Arndt: Arch. f. wissensch. u. prakt. Bd. 63. 1. Heft 1931 Tierheilkunde.
2. Davidson: Lub. Ost. XII. S. 424, 1908.
3. Domagk: Virch. Arch. Bd. 253, S. 594, 1924.
4. Kuczinski: Klin. Wochenschrift. 1923. S. 727 u. 2193.
5. Letterer: Verh. d. Path. Ges. 20. Tg. S. 301, 1925.
6. Leupold: Lub. Ost. XXI. S. 120, 1925.
7. Löschke Zieglers Beiträge Bd. 77 (Festschrift f. Ernst) S. 231, 1927.
8. Lubarsch: Virch. Arch. 271, S. 867.
9. Lubarsch: Verh. d. Path. Ges. 25. Tag. S. 155, 1930 Berlin.
10. Neuberg: Verh. d. Path. Ges. 7. Tg. S. 19, 1904.
11. Rabl: Virch. Arch. Bd. 266, S. 133, 1927.
12. M. B. Schmidt: Verh. d. Path. Ges. 7. Tg. S. 2, 1904.
13. Schmiedeberg: Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 87, S. 1, 1920.
14. Wichmann: Zieglers Beitr. Bd. 13, S. 487, 1893.

Zum Schlusse möchte ich meinem hochverehrten Lehrer Prof. Dr. Schmincke für die Überlassung des Themas, die Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit und die Übernahme des Referates zu dieser Arbeit meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Lebenslauf.

Ich wurde am 20. September 1910 zu Trier als Sohn des Stabsarztes Dr. Leo Drüner geboren. Im Jahre 1911 übernahm mein Vater das Fischbachkrankenhaus (Kreis Saarbrücken), von wo aus ich das Reform-Realgymnasium in Sulzbach besuchte und dort Ostern 1929 die Reifeprüfung bestand. Mit dem Sommer-Semester 1929 begann ich mein Medizinstudium in Heidelberg, bestand dort nach dem 5. Semester das Physikum und blieb auch mit Ausnahme zweier in Innsbruck verbrachter Semester während der klinischen Semester in Heidelberg, wo ich mich zum Herbsttermin 1934 zur ärztlichen Staatsprüfung meldete.